

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

58

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henry, Joseph DEIRMENGIAN

Né le 6 Avril 1934, à BOIS-COLOMBES (Seine)

présentée et soutenue publiquement le

**LA GROSSESSE
CHEZ LES ADDISONIENNES**

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Henry, Joseph DEIRMENGIAN

Né le 6 avril 1934

à Bois-Colombes (Seine)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LA GROSSESSE CHEZ LES ADDISONIENNES

-:-

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu	
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOUET (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
(Broussais	GENNES (L. de)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique medico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	N...
obstétricales (Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérap. chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérap. médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

MM.

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch.à t.pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t.pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSE (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) n.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

	MM.
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.)
Maladies infectieuses	(CORRE-HURST (Mme L)
	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.ch.)
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
	(BREGEAT (P)
Ophtalmologie	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch.)
	CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P.)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L.)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.pe)
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(PARROT (J)pr.s.ch.
	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-ptisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	(ABOULKER (F)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
Clinique médicale	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédi-	
	(CONTE (M)	atrique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J) pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque M. le Dr HAHN (A)
Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
tions qui lui seront présentées, doivent être consi-
dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

En témoignage de mon
affection et de ma
reconnaissance.

A ma Femme et à mon Fils,

Affectueusement.

A ma Soeur,

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les Membres de
mon Jury de Thèse.

LA GROSSESSE CHEZ LES ADDISONIENNES

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

De plus en plus fréquemment, des cas de grossesse évoluant normalement sont signalés chez des femmes atteintes de maladie d'Addison. Sans être banales, ces observations sont actuellement assez nombreuses pour permettre des conclusions doublement intéressantes :

- du point de vue dogmatique, physiopathologique, ces grossesses menées jusqu'à leur terme sans que la mère addisonienne en subisse de fâcheuses conséquences pour son insuffisance surrénalienne, l'enfant étant en tous points normal, prouvent que l'ancienne croyance d'une stérilité dans la maladie d'Addison n'était pas justifiée ; mieux, tout se passe, et les dosages hormonaux semblent bien le prouver, comme si l'état gravidique améliorait l'insuffisance surrénalienne, ce qui a incité à faire intervenir la sécrétion hormonale du placenta ;

- du point de vue pratique, également, ces évolutions heureuses, materno-foetales, montrent combien les craintes de voir une addisonienne devenir enceinte étaient injustifiées, et combien inutiles les avortements thérapeutiques ; ce véritable retournement de la situation n'a d'ailleurs pu s'opérer

que grâce aux récentes acquisitions faites dans le domaine de l'hormonologie. Des dosages de plus en plus fins, de plus en plus fractionnés, ont permis de préciser la nature et l'ampleur exactes du déficit hormonal, du déséquilibre électrolytique qui rendent compte de la maladie d'Addison ; et, d'autre part, de corriger ces déficits et ces déséquilibres par l'administration d'hormones surrénaliennes, récemment mises à la disposition de l'endocrinologue, et des électrolytes manquant.

C'est dire que le remaniement profond et total des conceptions physiopathologiques de la maladie d'Addison, et des sanctions thérapeutiques qui en dérivent, permettent aujourd'hui, et c'est là une preuve concrète du progrès accompli, d'autoriser la grossesse chez des malades qui, il y a encore quelques années, l'auraient sans doute payée du prix de leur vie.

Monsieur le Professeur de GENNES, qui a tant fait avancer la question de la maladie d'Addison, rendait compte récemment de ce véritable retournement de la situation en ces termes :

"Au rebours de la règle classique qui voulait que les Addisonniennes fussent presque toujours stériles, la grossesse n'est pas chez elles, exceptionnelle, et son avènement n'entraîne plus aujourd'hui les craintes ni les catastrophes. A condition d'un traitement hormonal, régulièrement suivi, elle peut et doit être menée à terme et suivie d'un accouchement normal, donnant naissance à un enfant normal".

Une meilleure connaissance du syndrome biologique de la maladie a même montré que les modifications inhérentes à l'état gravidique étaient souvent favorables à l'équilibre hormonal de l'addisonienne. Aussi, les accidents encore possibles, parfois signalés, sont-ils le fait ou bien d'une thérapeutique mal adaptée, ou, surtout, de maladie d'Addison méconnue et donc non rééquilibrée. C'est ce qui apparaît en particulier dans le bilan de la chirurgie chez les addisoniens et dans l'évolution du pronostic :

1944 : GREENE et WALTERS, sur quinze interventions diverses chez des addisoniens comptent onze décès post-opératoires ; en 1952, SCHWARTZ réunit 21 cas d'opérations avec trois morts post-opératoires survenus chez des addisoniens méconnus et de ce fait non préparés à l'intervention. Mais parmi les succès figurent deux hystérectomies et une césarienne : c'est dire qu'en l'espace de huit années, on a réussi à surmonter le déséquilibre biologique de ces malades, et que non seulement on peut affronter la grossesse, mais, même ses toujours possibles complications chirurgicales. Le seul danger, c'est l'Addisonisme méconnu.

Un autre dogme qu'il convient de détrôner, ou du moins de ramener à ses proportions réelles, est celui de l'aménorrhée des addisoniennes. L'hypofonction surrénalienne peut en effet se traduire par une aménorrhée, sans doute par suite d'un pan-hypopituitarisme primitif avec déficit de toutes les hormones trophiques, y compris l'hormone corticotrope-hypophysaire ACTH. Mais si l'aménorrhée addisonienne peut être expliquée par des per-

turbations hormonales en rapport avec un effort d'augmenter une sécrétion compensatrice d'hormone corticotrope, il peut également s'agir d'un affaiblissement organique général, d'une baisse du métabolisme basal, d'une tuberculose, ou encore d'une diminution globale du volume du sang circulant. Mais par ailleurs, l'aménorrhée ou tout autre trouble menstruel, peut faire complètement défaut, et cela malgré une insuffisance cortico-surrénalienne très avancée. L'aménorrhée est donc loin d'appartenir de droit au syndrome addisonien. La grossesse est donc parfaitement possible chez ces malades, et nous allons voir que, sans être encouragée, elle peut fort bien être autorisée.

La grossesse n'en demeure pas moins relativement rare chez les addisoniennes. En 1949, KNOWLTON et ses collaborateurs en décrivaient cinq cas personnels, et indiquaient que la grossesse s'observe "assez fréquemment" à l'heure actuelle dans la maladie d'Addison depuis que les traitements modernes ont considérablement amélioré les conditions et la durée de vie de ces malades. Sur ces cinq cas, l'un se termina par une fausse couche spontanée, un autre par un curettage au sixième mois, et les autres vinrent à terme. Dans la majorité des cas, la grossesse fut bien tolérée, et ne détermina aucune aggravation des symptômes que l'on pouvait redouter, les trois enfants sont vivants et bien portants. Mais déjà KNOWLTON avait constaté au cours de la grossesse, l'ascension progressive du taux (très bas chez les addisoniens) des 17-cétostéroïdes, ce qui donne à penser, conclut cet auteur, que ces hormones peuvent être sécrétées par le placenta,

comme la folliculine et la lutéine.

La question était donc posée, sur le plan pratique comme sur le plan théorique. JAILER et KNOWLTON en 1950, pouvaient affirmer que l'activité corticosurrénale était stimulée par l'état gravidique. DANDELOT dans sa thèse soutenue à Paris en 1950, réunissait 33 cas publiés antérieurement de grossesses dans la maladie d'Addison. Dans 22 de ces cas, la maladie était connue au moment où le diagnostic de gravidité a été posé ; elle est survenue dans quatre cas au cours même de la gestation, et dans deux cas elle ne se révéla qu'après l'accouchement, mais bien avant la grossesse, la maladie d'Addison devait déjà exister, à en juger par les symptômes signalés chez les malades.

Dans la plupart de ces cas, la grossesse et l'accouchement se sont produits dans des conditions normales.

En 1950 encore, F. BRENT traite de la question Addison - grossesse, et réunit 30 cas antérieurement publiés. LUTWYCHECH décrit non seulement une grossesse et un accouchement normaux, mais encore une lactation chez une addisonienne (1952).

En 1952 toujours, L. de GENNES et H. BRICAIRE décrivent une forme anatomoclinique particulière, la maladie d'Addison par rétraction corticale, VERMELIN apporte un nouveau cas de grossesse addisonienne, tandis qu'en 1954 BOULET et SERRE étudient une maladie d'Addison sans pigmentation survenue dans le post partum. HUNT et Mac COWAHEY en 1955, reprennent la question sous un angle plus général, et énumèrent

les différentes affections surrénaliennes dans leurs rapports avec la gestation. LINQUETTE en 1955 également décrit un accouchement chez une addisonienne, L. de GENNES, H. BRICAIRE et leurs collaborateurs apportent en 1956 4 observations de grossesse chez des femmes addisoniennes et font le point de la question du point de vue physiopathologique et thérapeutique comme du point de vue clinique. Avec les nouvelles préparations hormonales, d'ailleurs, le traitement de la maladie d'Addison connaît d'heureuses transformations, que H. BRICAIRE, J. DECOURT et G. DELTOUR exposent dans un Colloque en 1956. RINSLER et RIGBY montrent comment, au cours de l'état gravidique, se comportent la sécrétion d'aldostérone et son intervention dans le métabolisme de l'eau et du sel. BERGMANN et SKANSE apportent en 1957 une nouvelle observation de grossesse chez une femme addisonienne. En marge de ce problème AIMES indique les mesures thérapeutiques préventives et curatives à prendre en cas de chirurgie chez les malades atteints d'addisonisme. R.R. de ALVAREZ envisageant les diverses causes d'aménorrhée, cite la maladie d'Addison, mais souligne l'inconstance des troubles menstruels dans cette endocrinopathie (1954). Récemment enfin, RAMBERT et HERVE décrivent une grossesse évoluant normalement en présence d'une maladie d'Addison. SCHATUM de son côté, à l'occasion d'un cas personnel, collationne ceux de la littérature ; son succès est d'autant plus grand que sa malade a dû subir une myomectomie.

On voit que la question est à l'ordre du jour, qu'elle intéresse toujours obstétriciens et endocrinologistes, sans toutefois être trop récente pour ne pas apporter suffisamment d'éléments utilisables. Le moment nous a donc semblé bien choisi pour une étude d'ensemble du problème.

Nous avons établi le plan de travail suivant :

- tout d'abord, l'aspect clinique de l'association grossesse et Addison sera traité, en exposant un certain nombre d'observations,

- ensuite, la physiopathologie addisonienne dans l'état gravidique retiendra notre attention, car il s'agit d'interpréter les faits observés. Si la grossesse agissait comme un "stress" pur et simple, elle devrait nécessiter une activité accrue des surrénales, que l'organisme addisonien ne saurait assurer ; il y a donc, dans le syndrome hormonal propre à la gestation, des modifications heureuses de l'insuffisance surrénalienne ;

- enfin, nous verrons quel est le traitement de la maladie d'Addison à la lumière de l'hormonothérapie actuelle, et comment il peut se modifier sous l'effet de l'état gravidique.

- II -

OBSERVATIONS CLINIQUES

-:-

Etant donné l'évolution récente des conceptions physiopathologiques et thérapeutiques concernant la maladie d'Addison en général, dans ses rapports avec l'état gravidique en particulier, c'est l'ordre chronologique qui nous a paru le plus à même de mettre en évidence cette progression dans les acquisitions.

1950 : F. BRENT a colligé 39 observations de grossesse chez des femmes atteintes de maladie d'Addison, et il y ajoute un cas personnel. Il constate que :

- dans 19 cas, la grossesse est apparue chez une femme déjà reconnue addisonienne,

- dans 16 cas, la maladie d'Addison semble être apparue pendant la gestation.

- dans 5 cas, il n'a pas été précisé de relation chronologique.

Dans le cas personnel de F. BRENT, on pratiqua une césarienne à la 36ème semaine de la grossesse, afin d'éviter le "stress" de l'accouchement. On devait extraire un enfant vivant, normal, pesant 2,540 kg. Mais la mère succomba au quatrième jour, vraisemblablement

d'une erreur thérapeutique, les doses de désoxycorticostérone ayant été trop importantes. La conclusion de L. LEGER qui a commenté ce travail a été que : "grâce à la thérapeutique moderne, il semble que l'avortement thérapeutique ne présente guère d'indications. Mieux vaut aussi s'abstenir de césarienne et attendre l'accouchement normal".

1952 : c'est l'observation de VERMELIN et MICHON : une femme atteinte de maladie d'Addison est suivie par ces auteurs depuis quatre ans. Elle a d'abord été traitée par des injections intra-musculaires de DOCA, puis par des implantations de pellets : un gramme le 13 octobre 1949, 1,20 g le 29 juillet 1950, avec chaque fois des résultats excellents. Huit mois après la deuxième implantation, la malade commence une grossesse et se trouve d'abord dans un état très précaire. Une troisième implantation de 1,20 g, le 25 juin 1951, rétablit si bien la situation que la grossesse évolue ensuite sans incident et se termine normalement, à terme, par un accouchement en tous points normal. L'enfant, bien constitué, pèse 2900 g. La mère sans le moindre traitement complémentaire depuis la troisième implantation, n'a pour l'instant, comme unique symptôme clinique, qu'une pigmentation relativement atténuée par rapport à la teinte très foncée constatée six mois plus tôt. Encore a-t-elle nettement pâli depuis l'accouchement et celui-ci a été suivi au quatrième jour d'une légère montée laiteuse.

1954 : c'est un cas de maladie d'Addison "blanche", sans pigmentation apparue quel-

ques semaines après l'accouchement, en dehors de tout incident tuberculeux, et décrit par BOULET, SERRE et MIROUZE.

Les diverses investigations humorales et les épreuves fonctionnelles s'inscrivent en faveur d'un état d'hypocorticisme d'origine hypophysaire. Pourtant, les essais de stimulation corticale n'amènent qu'une amélioration incomplète sans modifications des épreuves biologiques, alors que la cortisone provoque la suspension totale de la symptomatologie fonctionnelle, et la guérison apparente. Toutefois, six mois plus tard la thérapeutique supplétive doit toujours être maintenue. BRENT reprend la question déjà traitée par lui en 1950 et montre qu'une maladie d'Addison latente peut chez une femme devenir active si une grossesse survient ; elle se manifestera alors soit pendant le premier trimestre de la gravidité, soit dans le post partum. Mais les symptômes addisoniens peuvent masquer ceux de la grossesse, et inversement. Si un traitement efficace est réalisable, l'avortement thérapeutique est inutile, et même contre-indiqué, puisque tout stress chirurgical risque d'entraîner une aggravation de la maladie. L'avortement thérapeutique, écrit BRENT, est plus nuisible qu'utile. Mais une addisonienne enceinte nécessite une surveillance attentive et peut-être faut-il l'hospitaliser pendant le premier trimestre de sa grossesse. Le danger semble accru aussi bien lors d'un accouchement spontané prématuré que lors d'une césarienne ; c'est finalement l'accouchement spontané à terme qui donne les meilleurs résultats.

De GENNES et ses collaborateurs ont observé

en 1956 quatre cas de grossesse addisonienne:

1. Une femme est atteinte de maladie d'Addison depuis l'âge de 26 ans, en 1941 : mélanodermie généralisée, asthénie intense, hypotension à 7,5/4,5 amaigrissement de 20 kg par vomissements et diarrhée incoercibles. Les injections quotidiennes intra-musculaires de 5 à 10 mg d'acétate de désoxycortico-stérone et l'absorption de 6 g de sel améliorent considérablement la malade. En 1946, elle est enceinte, et se présente dans un état très grave nécessitant l'hospitalisation : mélanodermie intense, épuisement complet obligeant l'alitement, menace de syncope au moindre effort. Un implant de six pellets de 100 mg d'acétate de désoxycortico-stérone est pratiqué en novembre 1946 avec de bons résultats, à condition que l'alitement soit poursuivi. On ne peut envisager un accouchement normal dans de telles conditions: une césarienne en mars 1947 extrait un garçon normal, de 3400 g. L'opération a été faite sous le couvert de la DOCA pré-, per-, post-opératoire. La tension artérielle se maintient à 10,5/8 et le pouls à 76.

La suite de l'évolution est marquée de poussées d'aggravation nécessitant un deuxième implant de dix pellets de 100 mg d'acétate de désoxycorticostérone et deux pellets de 100 mg de propionate de testostérone. On renouvelle les implants pour aider à surmonter une poussée évolutive de tuberculose pulmonaire, traitée avec succès par la streptomycine. L'état demeurerait assez bon en 1951.

2. Une femme de 35 ans, atteinte de maladie d'Addison depuis 1947 avec fatigue, amai-

grissement de 9 kg, douleurs abdominales, pigmentation. Une dose montre que les 17-cétostéroïdes urinaires sont à 2,3 mg, le chlore globulaire à 1,85 et le chlore plasmatique à 3,70. On obtient une nette amélioration par des injections intra-musculaires de 5 mg d'acétate de DOCA et 3 g de sel ; puis par un premier implant de DOCA renouvelé quinze mois plus tard. L'élimination des 17-cétostéroïdes est alors de 5,5 mg (février 1949). Troisième implant en 1950 nécessité par une aggravation. En 1951, l'état est bon sans traitement. A ce moment le test de Thorn donne 118 éosinophiles, et 66 quatre heures après l'injection de 25 mg d'ACTH. Les 17-cétostéroïdes, de 10 mg par 24 heures, s'élèvent à 16,3 mg après injection d'ACTH. Cette femme peut donc être considérée comme "guérie" de sa maladie d'Addison. En mai 1952, elle est enceinte, a des vomissements quotidiens pendant quatre mois : on fait alors, malgré un état endocrinien satisfaisant, 10 mg d'acétate de DOCA tous les deux ou trois jours. Un mois avant l'accouchement, on injecte 10 mg d'acétate de DOCA tous les deux jours. L'accouchement est spontané et normal, l'enfant pèse 3 kg. Le traitement hormonal est poursuivi pendant encore trois semaines, puis interrompu. Cette observation favorable est à verser au dossier des possibles "guérisons" de la maladie d'Addison. Guérison assez solide pour avoir surmonté l'épreuve d'une grossesse et d'un accouchement.

3. Une femme de 27 ans est addisonienne depuis fin 1950, avec amaigrissement progressif, une asthénie tenace des vomissements, une pigmentation cutanée et buccale, une

hypotension à 7/4. Les 17-cétostéroïdes sont à 3,6 mg. L'état général est amélioré par les injections intra-musculaires de 5 mg d'acétate de désoxicorticostérone et trois grammes de sel.

La malade est hospitalisée en décembre 1952, enceinte de six mois ; des vomissements se sont répétés pendant les deux premiers mois. L'état obstétrical est satisfaisant. Les signes addisoniens persistent, mais l'état général est bon. Le taux des 17-cétostéroïdes est de 7,80 mg par litre. Le test de Thorn est négatif. La malade sort au bout de deux semaines avec un traitement de 12 mg de cortisone et 4 g de sel, ce qui équilibre bien le syndrome. L'accouchement spontané est normal. L'enfant pèse 3,500 kg. Les électrolytes n'ont été modifiés ni pendant le travail ni dans le post partum, et la cortisone n'a pas besoin d'être augmentée. La tension artérielle est à 13/8. Il n'y a pas d'allaitement. Puis les doses sont abaissées : 12 mg de cortisone et 5 mg d'acétate de désoxicorticostérone trois fois par semaine seulement.

4. Une femme de 27 ans présente au décours d'une pleurésie séro-fibrineuse, une maladie d'Addison typique, pigmentation cutanéomuqueuse, asthénie, hypotension, troubles digestifs, hypoglycémie. Les règles se poursuivent normalement. La malade est équilibrée de 1950 à 1953 par quatre séries de 10 implants de 100 mg de DOCA, pourtant une poussée d'insuffisance surrénale aiguë apparaît. À partir de 1953, le traitement est de 25 mg de cortisone par jour et de 5 mg de DOCA tous les deux jours. Survient une gros-

sesse parfaitement tolérée, l'équilibre étant meilleur qu'auparavant, tandis que persiste la mélanodermie, renforcée semble-t-il par la pigmentation gravidique. Le traitement est réduit à 12,5 mg de cortisone par voie buccale. Chez la malade hospitalisée, une tentative de suppression du traitement hormonal est parfaitement bien supportée. La grossesse évolue normalement, l'accouchement spontané avec naissance d'un garçon de 3000 g est bien toléré. Après l'accouchement, la malade est équilibrée avec 30 mg d'hydrocortisone par voie buccale, l'accouchement s'étant fait sous le couvert de fortes doses de cortisone, de DOCA, et de sérum glucosé et salé.

Le syndrome biologique de la grossesse a évolué normalement, encore qu'à des taux légèrement inférieurs à la moyenne : élévation des glycuronides de 3 -alpha-stéroïdes, du pregnandiol, de la folliculinurie. La chute G B S, du pregnandiol et la disparition de la folliculine ont normalement suivi la délivrance.

Il y a bien comme classiquement admis, deux phases critiques chez l'addisonienne enceinte : le premier trimestre de la grossesse, puis l'accouchement et la délivrance ; entre les deux, au contraire, la position hormonale gravidique semble améliorer l'état addisonien.

1957 : cas de P. BERGMAN et B. SKANSE : une grossesse s'est parfaitement déroulée chez une femme de 47 ans, atteinte depuis cinq ans d'une maladie d'Addison ; l'enfant est né à terme, spontanément, en bon état. Le post partum a été normal.

Une thérapeutique supplétive a assuré l'équilibre endocrinien et électrolytique. Les dosages avaient montré une élévation de l'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes pendant la seconde moitié de la grossesse. Pendant le post partum, ces taux se sont abaissés. Le test de Thorn est demeuré négatif au huitième mois de la grossesse et dans le post partum. Chez l'enfant, au deuxième et au sixième jour de la vie extra-utérine, les taux de 17-cétostéroïdes urinaires ont été normaux. L'excrétion accrue des 17-cétostéroïdes et l'amélioration de l'état de la malade pendant la dernière partie de la grossesse sont attribuées par BERGMAN à l'activité endocrinienne du placenta.

En 1959, RAMBERT a suivi l'évolution spontanée et heureuse d'une grossesse, d'un accouchement et du post partum chez une addisonienne.

En 1959 également, SCHARTUM a rapporté le cas d'une femme de 34 ans, devenue enceinte pour la première fois un an après que le diagnostic de la maladie d'Addison ait été porté chez elle. Une myomectomie fut effectuée au cinquième mois de la grossesse, avec des suites opératoires des plus simples. L'accouchement s'est produit à terme dans les meilleures conditions.

Toutefois, une importante hypotension du post partum a dû être corrigée par des transfusions sanguines et des doses supplémentaires d'hormone. L'excrétion des 17-cétostéroïdes s'était considérablement élevée chez cette femme vers la fin de la grossesse, puis retom-

ba aux valeurs antérieures dans le post partum.

À la date de 1959, SCHARTUM avait collationné environ 80 observations publiées de grossesses chez des femmes addisoniennes. Il en a tiré les généralités suivantes :

La maladie d'Addison ne manifeste surtout entre 38 et 40 ans, ou plus exactement c'est à cette période de la vie surtout qu'elle est diagnostiquée, parce qu'elle a atteint une expression suffisamment caractéristique. Or, pendant longtemps, la vie des malades atteints d'addisonisme a été brève, puisqu'aucun traitement approprié n'existait. Ce qui réduit déjà le nombre des malades susceptibles d'atteindre l'âge de la procréation lorsque l'affection a été plus précoce. On a longtemps déconseillé la maternité à ces malades, car on la considérait comme une complication dangereuse pour la vie même.

Actuellement, on ne doit plus considérer la grossesse comme une complication grave de la maladie d'Addison, pourtant cet état nécessite des précautions particulières, mais avec l'hormonothérapie actuelle, le pronostic reste bon. Il faut simplement surveiller la malade de très près, augmenter les doses d'hormone avant et tout de suite après l'accouchement. Les césariennes, et les autres interventions chirurgicales pratiquées à terme, aggravent évidemment les risques.

- III -

PHYSIOPATHOLOGIE

-:-

Les observations cliniques montrent que la grossesse évoluant chez une femme atteinte de maladie d'Addison est dans l'ensemble bien supportée, mais que deux phases critiques marquent le premier trimestre de la gestation, et ensuite, l'accouchement et le post partum immédiat.

Il est assez facile de comprendre que l'accouchement réalise, à la manière d'une intervention chirurgicale ou de tout autre traumatisme, un véritable stress, lequel s'accompagne, on le sait, d'une demande accrue envers la fonction corticosurrénale. Et comme chez l'addisonienne on se trouve devant une glande très limitée dans ses sécrétions hormonales, celles-ci devant être remplacées par l'administration quotidienne ou renouvelée des substances en défaut, on peut s'attendre à ce que l'insuffisance surrénalienne permanente, assez bien corrigée par le traitement, empêche l'adaptation de l'organisme à un besoin accru de moyens de défense, s'oppose à une hypersécrétion physiologique surrénalienne : d'où l'état de choc. D'où aussi la nécessité d'élever les doses d'hormones exogènes substitutives.

La grossesse, par elle-même, est également l'origine d'une élévation du métabolisme, d'un

accroissement des échanges et des besoins dans tous les domaines de la physiologie. Mais on peut se demander pourquoi la maladie d'Addison risque de se compliquer au début de la gestation, alors qu'au contraire elle s'équilibre, et que même elle s'améliore, pendant la période gravidique comprise entre la fin du troisième mois et l'accouchement. Nous avons dit comment l'accouchement proprement dit pouvait être facteur de stress et d'aggravation. Ce qui n'explique pas et la gravité du premier trimestre, et la tolérance des second et troisième trimestre.

Au début de la grossesse, les besoins sont déjà fortement accrus, mais l'équilibre hormonal réalisé n'est pas encore celui qui peut atténuer l'insuffisance surrénale. Ainsi est née l'idée d'une suppléance hormonale assurée par la sécrétion placentaire, qui ne devient vraiment active qu'en effet vers le troisième mois. On se trouve en somme devant les mêmes problèmes que ceux qui ont abouti à la découverte de la cortisone : l'amélioration de la polyarthrite chronique évolutive par l'état gravidique.

Celui-ci du point de vue biologique, hormonal, semble donc en mesure de prendre la relève d'une fonction corticosurrénalienne insuffisante. Voyons si les résultats des dosages et des explorations fonctionnelles confirment vraiment cette explication physiopathologique.

On sait depuis un certain temps que dans la grossesse normale, le cortex surrénal connaît une phase d'hyperactivité fonctionnelle. Sur le plan organique, les surrénales augmentent de volume. Sur le plan fonctionnel, les sté-

roïdes d'origine surrénale sont excrétés dans les urines en quantité accrue. C'est ce que E.H. VENNING a fort bien précisé dès 1946, et ce qui a été maintes fois vérifié par la suite.

Plus récemment, on a également pu établir que chez la femme enceinte normale, l'élimination urinaire d'aldostérone augmentait et rendait compte de la rétention sodique accrue par le fœtus et ses annexes et par suite aussi de l'augmentation du volume sanguin maternel. Cette hyperaldostéronurie de la grossesse normale est également due à la réduction du compartiment liquidien extra-cellulaire, indépendamment de la tonicité des liquides ; elle appartient à un mécanisme d'ensemble d'ordre homéostatique, qui préserve le volume du compartiment extra-cellulaire et remplace le sodium perdu dans les cellules maternelles et les tissus fœtaux. Dans les états pré-éclamptiques, l'excrétion d'aldostérone est beaucoup plus réduite, par augmentation du volume des liquides extra-cellulaires et oedèmes généralisés.

Les dosages hormonaux et biologiques effectués chez la femme enceinte normale montrent une élévation massive des corticoïdes glyco-géniques, qui va parfois jusqu'à décupler les taux non gravidiques. On trouve une première poussée transitoire, au cours des trois premiers mois de la gestation, mais cette poussée reste limitée, et ne dépasse habituellement pas 100 unités glyco-géniques. Puis les corticoïdes glyco-géniques retournent à leur valeur normale initiale, pour connaître une seconde élévation, cette fois vers la quinzième semaine de la grossesse, et finalement, un taux

maximum, de l'ordre de 200 unités glyco-
niques, au terme de la grossesse. Enfin le
taux redevient définitivement normal deux à
trois jours après l'accouchement.

Les 17-cétostéroïdes restent pratiquement
normaux pendant tout le temps de la gesta-
tion, mais ils augmentent légèrement vers
le terme, pour redevenir normaux deux à
trois jours après l'accouchement.

Le comportement des stéroïdes est très dif-
férent lorsque la grossesse se produit en
présence d'une maladie d'Addison : les 17-
cétostéroïdes urinaires s'élèvent considéra-
blement chez les addisoniennes enceintes,
pour rattraper les taux normaux de la gesta-
tion en dehors de la maladie d'Addison.
Puis, après l'accouchement, ils s'abaissent
à nouveau, pour retrouver les chiffres insuf-
fisants propres à l'insuffisance surrénalienne.
Voyons quelques chiffres :

KNOWLTON et JAILER ont déterminé chez deux
addisoniennes enceintes les taux quotidiens
des 17-cétostéroïdes éliminés dans les uri-
nes. A la fin du huitième mois, l'une des
malades a fourni le chiffre de 7,4 mg et
chez l'autre, avant l'accouchement, le taux
de 9,9 mg a été atteint, pour retomber,
après l'accouchement, à 1,9 mg.

Les observations III et IV de de GENNES
ont apporté des résultats analogues :

le taux des 17-cétostéroïdes urinaires, de
3,6 mg initialement, s'est élevé à 7,80 mg
par 24 heures lorsque la grossesse a atteint
le sixième mois ; il a passé de 2,8 mg à
7,7 mg au neuvième mois dans la seconde

observation.

Quelle explication peut rendre compte de l'élévation des 17-cétostéroïdes urinaires au cours de la grossesse chez une addisonienne qui, non enceinte, présente au contraire des taux abaissés par rapport à la normale ?

Première hypothèse, celle de VENNING : cette élévation est apparente, et non réelle, car le dosage des 17-cétostéroïdes par la réaction de ZIMMERMANN englobe également d'autres stéroïdes dérivés du pregnane, dont la fonction cétone est en 20, et non pas en 17.

Mais contre cette explication, s'élève le dosage effectué par JAILER et ne portant que sur les stéroïdes dérivés du pregnane : chez l'addisonienne enceinte, ces dérivés ont été trouvés très bas. Par conséquent, l'élévation des 17-cétostéroïdes n'était pas due à cette fraction.

D'ailleurs, d'autres méthodes d'exploration sont venues confirmer qu'il s'agissait bien d'une élévation des 17-corticostéroïdes chez les addisoniennes enceintes : le test de Thorn effectué par JAILER chez ces femmes a pu se montrer positif à plusieurs reprises entre le septième mois et le neuvième mois de la grossesse. Quatre heures après l'injection de 25 mg d'ACTH ou de 0,3 mg d'adrénaline, cet auteur a constaté dans un cas une chute de 40 p.100 des éosinophiles. Une telle réponse d'activité surrénalienne n'existe pas chez les addisoniennes non enceintes. Il faut donc que l'état gravidique ait été le responsable de cette activité cortico-

surrénalienne, somme toute surprenante dans une insuffisance surrénalienne aussi profonde que celle de la maladie d'Addison. Le rôle de la gravidité est d'ailleurs confirmé par le fait que dès l'accouchement et la délivrance, le test de Thorn redevient négatif. JAILER a injecté des doses de 25 mg d'ACTH toutes les six heures pendant cinq jours chez les addisoniennes qui venaient d'accoucher : il n'a constaté aucune baisse de l'éosinophilie, aucune élévation des 17-cétostéroïdes urinaires. Il y a donc bien un facteur lié à l'état gravidique qui excite la fonction corticosurrénalienne, et qui disparaît en même temps que l'évacuation de l'utérus gravis. Mais puisque la femme possède des surrénales inertes, inefficaces, insuffisantes, lorsqu'elle n'est pas enceinte, il semble difficile d'admettre que des glandes épuisées recouvrent une activité perdue au moment où précisément la demande fonctionnelle surrénalienne est accrue.

Puisqu'il ne semble pas s'agir d'une fonction retrouvée à point de départ des surrénales maternelles, il peut paraître utile de discuter deux autres sources de stéroïdes :

- les surrénales foetales,
- le placenta.

Les surrénales foetales : certains auteurs (SAMUELS, EVANS et Mac KELVEY) ont pensé que ces glandes pourraient être hyperactives sous l'action de l'hypophyse maternelle et par une sorte de mécanisme compensateur : le cas de KNOWLTON apporte un argument malheureusement isolé dans ce sens, puisque chez le nouveau-né d'une addisonienne, pesant 2400 g,

les surrénales étaient très hypertrophiées, atteignant le poids de 11 g au lieu du poids normal de 3,8 à 4 g. Mais il s'agissait d'un enfant qui décéda rapidement, et donc qui ne représentait pas la réaction foetale normale à l'organisme addisonien gravis. Par ailleurs, des dosages, eux aussi malheureusement uniques, effectués par JAILER ont montré que les 17-cétostéroïdes urinaires d'un nouveau-né d'addisonienne étaient dans la partie inférieure des limites normales : 0,6 mg, donc nullement en excès.

Absence ou insuffisance d'activité surrénalienne chez la mère, chez le fœtus, reste donc le placenta, retenu avec une certaine vraisemblance comme origine des corticoïdes augmentés chez l'addisonienne enceinte.

Expérimentalement, l'animal surrénalectomisé peut survivre s'il est gravis, il meurt s'il ne l'est pas : le placenta sécréterait donc des hormones à propriété corticosurrénale, comme il sécrète des oestrogènes, la progestérone, les gonadotrophines chorioniques. L'extrait de placenta de malade atteinte d'Addison possède, selon JAILER, les mêmes propriétés physiologiques que l'ACTH, en particulier, une baisse de l'acide ascorbique de surrénale de Rat hypophysectomisé.

E. ARON, J. de BRUX, ont traité des placentas humains par l'acétone et ont obtenu un extrait à action physiologique superposable à celle de l'ACTH. Il existerait donc une hormone placentaire corticotrope. Mais comment celle-ci peut-elle agir sur les surrénales inertes d'une addisonienne ? Un tel principe actif n'a de valeur physiologique

que s'il s'exerce sur des récepteurs capables de réponse.

Pour de GENNES, et malgré le caractère incomplet de nos informations, il semble bien que ce soit le placenta qui soit responsable de cette augmentation de sécrétion urinaire des 17-cétostéroïdes chez l'addisonienne enceinte, et en somme, de cette amélioration pratiquement constante de la maladie d'Addison, précisément dans la période gestationnelle dans laquelle le placenta est présent et actif : à partir du troisième mois de la grossesse et jusqu'au terme, effet qui disparaît dès l'expulsion du fœtus, c'est à dire aussi du placenta.

Les déterminations hormonales effectuées par de GENNES chez une de ses addisoniennes enceintes apportent des arguments dans le sens de cette explication physiopathologique : les 17-cétostéroïdes urinaires ont été longtemps à des taux très bas, entre 1 et 3,5 mg; puis, ils se sont élevés, mais cette augmentation est peut-être plus apparente que réelle, car le titrage colorimétrique a porté également sur les 20-cétostéroïdes de la série pregnanolone, très abondants en fin de grossesse.

Les corticoïdes GORNALL (stéroïdes typiques présentant la chaîne 17-21-dihydroxy-20-céto, cortisone, hydrocortisone, et leurs dérivés métaboliques, et aussi stéroïdes ayant le groupement delta 4-3 00 et de nombreux stéroïdes cétoniques, ces corticoïdes, disons-nous, augmentent au cours de la gestation, et atteignent le taux de 25-30 mg au terme. Chez l'addisonienne gravide de de

GENNES, ces chiffres ont été au départ un peu plus faibles que chez les femmes normales. Si au lieu d'employer la méthode globale de GORNALL-Mac DONALD on s'adresse à la réaction de PORTER et SILBER, élective pour la détermination des corticoïdes à chaîne 17-21-dihydroxy-20-cétonique, on constate leur taux bas si l'on cesse le traitement cortisonique, et leur disparition ultérieure.

Autrement dit, il y a dissociation, les corticoïdes dosés par la technique de GORNALL augmentent dans les grossesses addisoniennes comme dans les grossesses normales ; ce ne sont pas des corps de la série cortisone, hydrocortisone et dérivés métaboliques. Ce sont alors peut-être des substances dont le point de départ est la glande placentaire, puisque leur origine foetale peut être éliminée, les dosages chez le nouveau-né montrant que ces corps ne sont pas éliminés tels qu'ils ni en proportion élevés dans les urines après la naissance.

Par ailleurs, on a vu que l'injection d'ACTH ne détermine aucune réponse de la part des surrénales, qui demeurent inertes vis-à-vis des incitations hormonales corticotropes. Le test de Thorn est négatif, nous l'avons dit. Une fois l'enfant et le placenta expulsés, l'addisonienne, pourtant sous cortisone, continue à faire la preuve de l'inertie de ses surrénales à l'ACTH.

L'étude de l'élimination urinaire des métabolites de la cortisone après arrêt de celle-ci, autorise de GENNES à conclure qu'il ne s'agit pas d'un trouble du métabolisme des

hormones corticoïdes, mais d'un trouble de leur production :

"On peut donc conclure qu'au cours de la grossesse chez l'addisonienne, les fonctions progestatives et oestrogéniques du placenta sont sensiblement normales. L'ACTH ne provoque aucune activité stéroïdogène. Les 17-OH-corticoïdes sont absents, alors que les corticoïdes réducteurs et les corticoïdes type Gornall s'élèvent comme dans les grossesses survenant chez les femmes normales".

Puisque la production de corps hormonaux biologiquement actifs est démontrée, (gamma-cétols non identifiés présents sur les chromatogrammes), ces corticoïdes ne peuvent être que d'origine placentaire. Ainsi s'explique la "période heureuse" de la grossesse addisonienne, correspondant précisément à la phase d'activité hormonale du placenta, c'est à dire du 3ème mois à l'accouchement.

Disparue cette source d'hormones bienfaisantes, vicariantes, avec la délivrance, l'insuffisance surrénale réapparaît dans toute son ampleur addisonienne sans correction, comme avant la grossesse et comme pendant le premier trimestre.

Ces constatations physiopathologiques rendent donc compte des aspects cliniques et biologiques de la grossesse chez la femme atteinte de maladie d'Addison. Elles jettent un jour nouveau sur une fonction hormonale jusqu'ici peu connue de la glande placentaire.

Mais elles vont, en outre, avoir leur re-

tentissement pratique en orientant utilement l'hormonothérapie substitutive grâce à laquelle la femme addisonienne supportera sa grossesse et mettra au monde dans des conditions normales un enfant viable et bien portant.

- IV -

TRAITEMENT

--

Le traitement classique de la maladie d'Addison s'adresse aujourd'hui aux méthodes réalisant la suppléance aussi exacte que possible du déficit hormonal. La sécrétion corticosurrénale assure, on le sait, deux grandes fonctions métaboliques :

- l'une assure le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique : les minéralo-corticoïdes, et plus précisément la désoxycortico-stérone, ou DOCA, qui figurent dans l'arsenal thérapeutique, sont utilisables dans ce but ; l'aldostérone prendra sans doute dans l'avenir une place importante dans cette indication,

- l'autre assure le maintien de l'équilibre gluco-protidique : la cortisone, l'hydrocortisone, la 9-alpha--fluoro-hydrocortisone ou composé FF (FRIED et SABO) 10 à 20 fois plus active que la DOCA, 20 fois plus active que la cortisone, et qui permet d'équilibrer un addisonien avec la dose infime de 25 mcg par jour et par voie buccale, telles sont les hormones de cette seconde fonction.

En dehors de toute poussée aiguë, en dehors de la grossesse, la maladie d'Addison doit être équilibrée sur le plan clinique, sur le

plan biologique, sur le plan subjectif aussi. Dans 40 p.100 des cas, on y réussit avec la seule DOCA. Dans 60 p.100 des cas, l'équilibre clinique et humoral n'est obtenu que par l'association de DOCA et de cortisone ou dérivés. C'est par tâtonnements, compte tenu des réponses thérapeutiques, en débutant par des doses faibles, 10 mg de cortisone, ou 5 mg d'hydrocortisone et en les élevant progressivement, ou, inversement, en commençant par des doses élevées, de l'ordre de 50 mg de cortisone en deux prises, ou de 40 mg d'hydrocortisone en trois ou quatre prises quotidiennes, et en les abaissant que l'on arrive à fixer le traitement qui comporte le plus souvent une posologie de 25 mg de cortisone en deux fois, ou 30 mg d'hydrocortisone en trois fois, plus 5 mg de DOCA deux fois par semaine. Cette posologie est si fréquemment satisfaisante qu'on peut, selon H. BRICAIRE, l'appliquer d'emblée, et la corriger ultérieurement, en cas de besoin.

En insuffisance surrénale aiguë il ne faut pas redouter la posologie excessive et en cas d'urgence on saura recourir à la voie injectable, trois fois 100 mg par 24 heures, pour la cortisone ou dérivés, et 5 mg de DOCA toutes les trois ou quatre heures.

En cas de stress, et la grossesse, surtout l'accouchement, en est un, il faut non seulement ne pas diminuer les doses mais au contraire savoir les doubler en ce qui concerne la cortisone et l'hydrocortisone, tandis que les 5 mg de DOCA seront donnés cette fois chaque jour.

Au début de la grossesse, la posologie sera fixée selon les troubles toxiques présents, selon en particulier l'importance des vomissements. On a parfois parlé de l'action abortive de la cortisone ; il semble qu'il ne faille pas la redouter, d'autant plus que la vie de la mère est souvent en jeu. A cette période, on arrive à doubler les dosés qui avaient réalisé l'équilibre de l'addisonienne avant la grossesse : par exemple, 40 à 50 mg de cortisone et par voie intra-musculaire, 5 mg de DOCA chaque jour. Si les vomissements sont graves, c'est comme dans la poussée d'insuffisance surrénale aiguë, à des doses élevées qu'il faut s'adresser : 100 à 311 mg de cortisone par voie intra-musculaire et par 24 heures, et pour la DOCA jusqu'à 10 ou même 30 mg par jour, sans préjudice des perfusions de sérum salé isotonique.

A partir du troisième mois, et jusqu'à l'accouchement, la "période heureuse" sera entretenue par des doses minimales de cortisone, 10-15 mg par voie buccale, et par une dose de DOCA de 5 mg par semaine, sous surveillance armée, tout signe alarmant devant entraîner une élévation des doses.

Mais si la malade ne peut être suffisamment suivie, mieux vaut la laisser sous la posologie initiale, d'avant sa grossesse. Renforcement de la posologie hormonale au moment du travail et pendant le post partum, avec à nouveau des doses de cortisone allant, en cas de besoin, jusqu'à 300 mg par 24 heures et des doses de DOCA de 10-20 mg par 24 heures.

Grâce à cette hormonothérapie substitutive, finement nuancée selon les besoins de l'organisme addisonien gravide, la gestation peut évoluer normalement, aboutissant à un accouchement spontané d'un enfant vivant. On peut ainsi assurer à des malades autrefois promises à une mort rapide, non seulement une vie normale, mais aussi une maternité qui la complète heureusement.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - Les femmes atteintes de maladie d'Addison ont été longtemps promises à une mort rapide, et soumises, dans les cas les plus favorables, à la perpétuelle menace d'une insuffisance surrénalienne aiguë. Depuis que l'on dispose de préparations hormonales correspondant aux fonctions de la corticosurrénale :

DOCA, d'une part, minéralo-corticoïde qui assure l'équilibre hydro-électrolytique,

cortisone et dérivés, d'autre part, qui redressent les troubles du métabolisme gluco-protidique,

une thérapeutique substitutive de la maladie d'Addison permet d'équilibrer les malades et de leur assurer une vie pratiquement normale.

II - L'Addisonienne peut ainsi affronter sans trop de risques la maternité, à condition toutefois d'être très strictement surveillée et traitée. La grossesse présente en effet chez cette malade, deux phases dangereuses :

- le premier trimestre, surtout s'il se complique de vomissements graves,

- l'accouchement, qui réalise un stress, et le post partum, qui prive la malade de

l'état gravidique qui, très paradoxalement en apparence, améliore l'insuffisance surrénalienne addisonienne. Le traitement par DOCA, par cortisone et dérivés, sera donc particulièrement vigilant au début et en fin de grossesse, les doses d'entretien qui équilibraient la malade avant sa grossesse devant être considérablement augmentées voire doublées.

III - L'amélioration du syndrome addisonien par la grossesse a posé des problèmes physiopathologiques complexes : les dosages hormonaux, les épreuves fonctionnelles, ont montré que la sécrétion hormonale du type cortisone est insuffisante ou absente dans la maladie d'Addison, et non pas présente et mal métabolisée, mal utilisée par des récepteurs inertes. Les corticoïdes de suppléance, d'origine endogène, responsables de l'amélioration gravidique, proviennent non pas des surrénales maternelles ou fœtales, mais vraisemblablement de la sécrétion placentaire.

IV - On ne doit donc plus redouter la grossesse chez les addisoniennes ; l'avortement thérapeutique, la césarienne, sont des stress beaucoup plus dangereux que l'accouchement spontané à terme qui, sous le couvert d'une hormonothérapie bien ajustée aux besoins accrus, est parfaitement bien supporté par la mère, et n'est grevé de morbidité ni de mortalité néonatales particulières.

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
signé : L. de GENNES	signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- A. AIMES, A. BORIES AZEAU
Maladie d'Addison en chirurgie.
Presse Médicale LXV P.745-747
20 avril 1957
- R.R. DE ALVAREZ
Amenorrhea
Journ. Am. Med. Assoc. CLVI
P.582-585 9 octobre 1954
- P. BERGMAN, B. SKANSE
Maladie d'Addison et grossesse
Nordisk Med LVII P.390-391
24 mars 1957
- P. BOULET, H. SERRE, J. MIROUZE, P. BARJON
R. HENRIET
Etude d'une maladie d'Addison blanche
du post partum.
Soc. Sc. Méd. Montpellier
18 juin 1954.
- F. BRENT
Addison's disease and pregnancy
Am. J. Surg. LXXIX P.645-652
Mai 1950
- H. BRICAIRE, J. DECOURT, G. DELTOUR
Comment établir les doses de désoxycor-
ticostérone et de cortisone nécessaires

dans le traitement d'une maladie d'Addison.

Presse Médicale LXIV P.413

3 mars 1956

G. DANDELOT

Maladie d'Addison et grossesse.

Thèse, de Paris 1950

L. de GENNES, H. BRICAIRE, A. BUGÉ

La maladie d'Addison par rétrantion corticale.

Presse Médicale LX P.1355-1356

11 octobre 1952

L. de GENNES, H. BRICAIRE, J. HAZARD,

E. BEAULIEU

Maladie d'Addison et grossesse.

Presse Méd. LXIV P.689-692

14 avril 1956

HUNT, Mac COWAHEY

Pregnancy and diseases of surrenal gland.

Am. Journ. Obst. Gyn. LXVI P.970-988
1955

J.W. JAILER, A.I. KNOWLTON

Stimulated adrenocortical activity during pregnancy in an addisonian patient.

Jn. Clin. Investig. XXIX P.1430-1438
1950

A.I. KNOWLTON, G.H. MUDGE, J.W. JAILER

Pregnancy in Addison's disease.

Report of four patients.

Journ. Clin. Invest. P.514-528

Juin 1949

- M. LINQUETTE, P. WAROT, M. DELECOUR
Accouchement chez une addisonienne
Société Médicale du Nord 23 avril 1955
- W.U. LUTWYCHECH
Successful lactation in Addison's
disease.
Brit. Med. Journ. I P.313-314 1952
- P. RAMBERT, R. HERVE
Une observation de maladie d'Addison
et grossesse.
Soc. Gyn. Obst. Paris 4 mai 1959
- M.G. RINSLER, B. RIGBY
Function of aldosterone in the meta-
bolism of sodium and water in
pregnancy.
Brit. Med. Journ. II P.966-969
26 octobre 1957
- S. SCHARTUM
Maladie d'Addison et grossesse. Revue
de la littérature et observation d'un
cas compliqué par myomectomie.
Tidsskr. Norske Laegefor. LXXIX
P.335-337 15 mars 1959
- M. VERMELIN, MICHON
Grossesse au cours d'une maladie d'Ad-
dison traitée par trois implantations.
Société de Médecine de Nancy
20 janvier 1952.

TABLE DES MATIERES

--

	Pages
I - Introduction	15
II - Observations cliniques	22
III - Physiopathologie	31
IV - Traitement	42
V - Conclusions	46
Bibliographie	49

--

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

